

MONITORAGE BALANCE NOCI-ANTINOCICEPTION

Dr Luc Barvais

MD PhD, Hôpital Erasme, Bruxelles, Belgique

I. INTRODUCTION

La nociception est la perception inconsciente d'un stimulus douloureux détecté par le corps et exprimée par une réponse du système nerveux autonome (SNA) ou un mouvement. En pratique clinique, selon l'intensité du stimulus chirurgical, l'anesthésiste adapte la profondeur du niveau d'anesthésie lors de la survenue de modifications hémodynamiques, de larmoiement ou de transpiration. En 1988, Ausems et coll. démontraient aussi que les concentrations plasmatiques d'Alfentanil nécessaires pour abolir la réponse hémodynamique étaient plus importantes pour l'intubation trachéale que pour l'incision chirurgicale (1). De même, les concentrations d'Alfentanil nécessaires étaient plus importantes pendant la chirurgie abdominale que lors de la fermeture de la paroi.

Lors d'une anesthésie générale non associée à une anesthésie loco-régionale, la mesure de l'antinociception ou de l'analgésie per-opératoire est essentiellement estimée par la dose des agents opiacés administrée ou, encore mieux, par les concentrations calculées par les modèles pharmacocinétiques embarqués dans les pompes de perfusion AIVOC. Le modèle pharmacocinétique conventionnel de Gepts (2) et le modèle de population de Minto (3) sont ceux sélectionnés respectivement pour le Sufentanil et le Remifentanil. Ces modèles sont associés à une prédiction acceptable pour les patients adultes non obèses, ASA 1 ou 2. Il existe également des modèles pharmacocinétiques pour le Fentanyl et l'Alfentanil qui ont une qualité de prédiction acceptable et équivalente à celle du modèle de Marsh pour le Diprifusor (4). Ils n'ont pas encore été introduits dans les systèmes AIVOC mais sont disponibles dans certains logiciels de simulation pharmacocinétique comme « TIVA trainer » (www.eurosiva.org).

La titration des opiacés en per-opératoire sera donc adaptée selon le profil de l'intensité des différents stimuli de la chirurgie. Pour une chirurgie mineure, la concentration de Remifentanil sera généralement maintenue entre 1 et 3 ng/ml et pour des stimuli nociceptifs majeurs (comme pendant la chirurgie abdominale ou thoracique) être augmentée et maintenue à une concentration entre 4 et 8 ng/ml. Les concentrations correspondantes de Sufentanil sont de 0.05 à 0.15 ng/ml pour un stimulus d'intensité mineure et de 0.3 à 1 ng/ml pour des stimuli majeurs. Des concentrations supérieures maintenues pendant des périodes prolongées sont associées à des risques d'hyperalgésie postopératoire (5).

Cependant à côté de la variabilité pharmacocinétique, il persiste une variabilité pharmacodynamique importante estimée parfois à plus de 500 %. Cette variabilité inter-individuelle est d'origine multifactorielle et est notamment la conséquence des facteurs génétiques, de l'âge, de pathologies organiques hépatiques et cardiaques associées ainsi que de certains traitements médicamenteux. Cette large variabilité a conduit au développement de nouvelles techniques de la mesure de la réponse du SNA. Ce monitoring de la balance noci-antinociception (NAN) per-opératoire a comme but d'optimiser la titration individuelle de la dose (ou mieux de la concentration prédite de l'opiacé), de prévenir le sous-dosage associé à un risque de réveil, de mouvements ou d'instabilité hémodynamique et de prévenir le surdosage associé à un risque de réveil tardif, d'apnée post-opératoire et d'hyperalgésie. Plusieurs techniques de monitoring seront décrites. La mesure de la conductance cutanée ne sera pas présentée car Ledowski a démontré que le nombre de fluctuations de la conductance cutanée ne reflétait que partiellement les changements des taux de Noradrénaline plasmatique mais surtout que ces fluctuations ne changeaient pas après administration d'un bolus de Fentanyl (6).

II. PRESSION ARTERIELLE

Luginbühl et coll ont montré la faisabilité d'un contrôleur en boucle fermée de la concentration plasmatique de l'Alfentanil en mode AIVOC en fonction de la pression artérielle moyenne dans un groupe de 13 patients bénéficiant de chirurgie de la colonne (7). L'entretien de l'anesthésie était assuré par de l'Isoflurane pour maintenir des valeurs de BIS dans un range de 50 à 60. La concentration d'Alfentanil était ajustée pour cibler une pression artérielle moyenne de 70 mmHg, mais n'était pas autorisée à descendre sous une valeur minimale de 100 ng/ml. La boucle fermée a été utilisée pendant plus de 95 % du temps de la chirurgie avec un biais de la pression artérielle moyenne de seulement $+ 8.8 \pm 9.4$ % et une imprécision de 12 %. Les auteurs ont conclu qu'un algorithme entre l'Alfentanil en mode AIVOC et la pression artérielle moyenne permettait une analgésie adéquate per-opératoire chez des patients ASA 1-2 et était une étape dans la construction d'un contrôleur multi-paramètres de la réponse du SNA. Cependant, le comportement d'un tel contrôleur n'a pas été testé dans des situations chirurgicales particulières, comme en présence d'une hypo-volémie ou chez des patients présentant une hypertension artérielle ou une insuffisance cardiaque.

III. ELECTROENCEPHALOGRAPHIE

Vanluchene A et coll. ont confirmé la relation sigmoïde inversée qui lie les index électro-encéphalographiques développés de mesure de la profondeur de l'anesthésie comme le BIS ou l'entropie avec la concentration du Propofol (8). Ces index EEG montrent une réponse après un stimulus nociceptif uniquement si l'analgésie est insuffisante. Bouillon et coll ont également démontré que ces index ne se modifiaient pas en réponse à une augmentation de la concentration du remifentanil de 0 à 6 ng/ml, en l'absence de stimulus nociceptif (9).

Liley et coll ont évalué une nouvelle technique mathématique de l'analyse de l'activité rythmique de l'EEG frontal pendant une anesthésie en mode AIVOC Propofol-Remifentanil (10). Cette technique appelée « fixed order Auto Regressive Moving Average modeling ou ARMA » permet d'extraire 2 paramètres appelés respectivement « Cortical State et Cortical Input ». Dans un groupe de 45 patientes ASA 1, randomisées en 3 groupes selon la concentration de Remifentanil (0 ng/ml ; 2 ng/ml ; 4 ng/ml) et recevant du Propofol en mode AIVOC par palier progressif selon une échelle de sédation, ils ont démontré une relation entre le « Cortical state » et la concentration au site effet du Propofol ainsi qu'une dépendance entre le « Cortical Input » et les concentrations de Remifentanil. Ces résultats préliminaires suggèrent un futur potentiel de la mesure de l'efficacité analgésique et de la balance NAN au niveau de l'EEG frontal mais cette technique ARMA n'est pas encore incorporée dans un appareil de monitoring clinique et surtout doit être évaluée dans des conditions cliniques variées.

General Electric a développé un index analysant le désordre du signal EEG combiné à l'EMG facial. Cet index, appelé RE pour « Response Entropy », est calculé au sein d'un range de fréquence de 0.8-47 Hz. La différence de cet index avec la valeur de l'entropie du signal EEG, appelée SE pour « State Entropy », permet d'extraire la composante EMG du signal d'EEG frontal et ce gradient RE-SE a été proposé pour refléter la nociception. Aho et coll. ont étudié l'intérêt de ce gradient chez 31 patientes anesthésiées sous Propofol, Remifentanil, N2O, sans administration de curare (11). Le gradient RE-SE a été mesuré avant et après l'intubation endo-trachéale et avant après l'incision chirurgicale. Les auteurs ont conclu que la contribution de l'EMG et de l'EEG dans le calcul de l'entropie ne pouvaient pas être séparés précisément dans le range de 10 à 40 Hz. De plus, Mathews et coll. ont essayé de contrôler le Remifentanil en mode AIVOC en fonction de ce gradient RE-SE (12). Quatre patients sur les 20 patients testés ont présenté des épisodes de mouvement pendant la chirurgie.

IV. AMPLITUDE DE L'ONDE DE POULS ET INDEX SPI

En 2002, au cours d'une anesthésie générale combinant Sevoflurane 2%, N2O et Alfentanil (220 ng/ml), Luginbühl et coll. ont observé que les patients ASA 1-2 qui ne modifiaient pas l'amplitude de leur onde de pouls après un tétanos 50 hertz pendant 10 secondes à 60 milliampères, ne présentaient pas de réponse hémodynamique à l'intubation endo-trachéale (13). Ensuite, Huiku et coll ont développé en 2 phases, un index de nociception (appelé SPI « Surgical Plethysmographic Index ») (14). Cet index est dérivé d'une formule qui contient 2 paramètres : l'amplitude maximale de l'onde de pléthysmographie et la variabilité du rythme cardiaque, normalisée par rapport à une valeur de référence (formule 1).

Formule 1 : $SPI = 100 - (0,7 \times \text{Amplitude onde pouls} + 0,3 \times \text{variabilité rythme cardiaque normalisée})$

Dans cette étude, le SPI a montré une bonne relation avec l'intensité de la stimulation chirurgicale et la concentration du Remifentanil (14). L'index SPI augmente si le stress augmente et diminue si l'analgésie est élevée et inversement. Trois autres études ont démontré la plus grande sensibilité du SPI comparé aux paramètres classiques de mesure de la réponse du SNA.

Struys et coll. ont conclu que l'index SPI présentait la meilleure réponse à une stimulation tétranique de 100 Hertz, 60 milliampères selon le niveau de la concentration du Remifentanil, comparé à l'entropie et à la réponse des paramètres hémodynamiques (15). De plus l'index SPI était indépendant du niveau de la concentration du Propofol.

Gruenewald et coll ont aussi démontré, dans un groupe de 24 patients anesthésiés par du Sevoflurane combiné à des concentrations randomisées variables de Remifentanil à 0, 2 et 4 ng/ml, que l'index SPI était la meilleure variable pour détecter une réponse à un stimulus tétranique (16). De plus, une augmentation de l'index SPI de 10 unités était le meilleur index de prédiction du mouvement du patient en réponse au stimulus nociceptif tétranique.

Chen et coll. ont comparé de manière randomisée prospective le contrôle d'une anesthésie intraveineuse Propofol-Remifentanil en mode AIVOC en titrant le Remifentanil soit sur base du SPI pour maintenir une valeur entre 20 et 50, soit en utilisant les paramètres cliniques habituels (17). Dans les 2 groupes, le Propofol était adapté pour maintenir une valeur de BIS à 50. Le débit de Remifentanil a été statistiquement supérieur dans le groupe contrôle comparé au groupe SPI ($12.3 \pm 5.2 \mu\text{g/kg/h}$ versus $9.5 \pm 3.8 \mu\text{g/kg/h}$). Le groupe de patients SPI a également présenté une meilleure stabilité hémodynamique et moins d'effets secondaires.

Cependant, Bonhomme et coll. n'ont pas mis en évidence un avantage du SPI sur les paramètres hémodynamiques pour évaluer la balance de la stimulation nociceptive de la tête à picots chez des patients neurochirurgicaux à 3 niveaux de Remifentanil (18). Par contre, ils ont démontré que la combinaison du SPI, de l'estimation du volume intra-vasculaire par la variation du pic de l'onde de pression artérielle et la prise en compte des antécédents d'hypertension artérielle permettaient d'améliorer la prédiction du niveau du Remifentanil.

Enfin, Hans et coll. ont montré une influence d'un remplissage vasculaire de 4 ml/kg d'une solution de colloïde sur les valeurs de SPI, en situation stable de la balance NAN (19).

En conclusion, la mesure de l'index SPI est une mesure non invasive, non coûteuse, non influencée par la concentration de Propofol et donc complémentaire des index EEG. Son utilisation clinique réduirait la consommation per-opératoire du Remifentanil chez des patients ASA 1 et 2 bénéficiant d'une chirurgie mineure. Attention, l'index SPI doit toujours être interprété selon le contexte et le risque d'artefacts, tels la vasoconstriction, l'hypo-volémie, l'hypo-thermie et les mouvements.

V. LE REFLEXE DE DILATATION PUPILLAIRE (RDP)

La dilatation de la pupille en réponse à un stimulus nociceptif est présente chez le sujet éveillé et anesthésié mais le mécanisme semble être différent. Chez le patient vigile, le réflexe de la dilatation

pupillaire (RDP) à la douleur emprunte les voies du système orthosympathique via l'hypothalamus, le centre cilio-spinal et le ganglion cervical alors que chez le patient anesthésié, le RDP serait modulé par une réduction du tonus parasympathique via le noyau d'Edinger Westphall et le ganglion ciliaire. Ce réflexe RDP présente une latence courte de moins d'une seconde avec une dilatation pupillaire maximale atteinte après 1.25 secondes (20) (Figure 1). A l'arrêt de la stimulation, le retour au diamètre pupillaire initial est également rapide. Il n'y a pas d'atténuation du réflexe avec la répétition du stimulus. Le RDP est transmis uniquement par les fibres A à conduction rapide, les fibres C n'interviennent pas. Une douleur croissante provoque une dilatation croissante. En 1993, Larson étudiait ce RDP chez des sujets volontaires et démontrait qu'il détectait de manière plus sensible que l'hémodynamique, les stimulations nociceptives pendant une anesthésie générale (21). Ensuite, le même auteur démontrait une relation entre les concentrations plasmatiques d'Alfentanil et le RDP avec une abolition de ce RDP à des concentrations de 200 ng/ml d'Alfentanil. Les opiacés ne diminuent pas le réflexe de constriction de la pupille à la lumière (22). Les anesthésiques locaux et les drogues anti-sérotoninergiques ne dépriment pas le RDP mais le Metoclopramide et le Droperidol diminuent le diamètre de la pupille au repos et atténuent le RDP (23). Lors d'une anesthésie AIVOC Propofol avec une valeur cible de BIS de 40 à 50, une relation entre l'augmentation de la concentration calculée du Remifentanil de 0 à 5 ng/ml avec la diminution du RDP a été observée chez des patients adultes ASA 1 (24). Chez des enfants anesthésiés (Sevoflurane 1.5 MAC), l'incision cutanée a été associée à une augmentation de 200 % du RDP mais seulement de 10 % de la réponse hémodynamique (25). Un bolus d'Alfentanil de 10 µg/kg a restauré le RDP à sa valeur pré-incision en moins de 2 minutes. Les auteurs ont conclu que le RDP est une mesure plus sensible de la survenue d'un stimulus nociceptif que les variables cliniques habituelles que sont les paramètres hémodynamiques ou EEG (25).

Enfin, le RDP a démontré un intérêt pour évaluer l'efficacité d'une anesthésie loco-régionale chez un patient anesthésié. Larson a testé le RDP en réponse à une stimulation téτανique chez des sujets volontaires et des patients bénéficiant d'une anesthésie péridurale lombaire combinée à une anesthésie générale. Une augmentation de 50 % du diamètre pupillaire au niveau d'un dermatome a été considérée comme une technique prédictive du niveau du bloc atteint (26). Huybrechts et coll ont aussi utilisé le RDP pour déterminer l'étendue du bloc sensitif en cas de péridurale thoracique chez le patient anesthésié bénéficiant d'une thoracotomie et ont également observé une bonne relation (27).

En conclusion, le RDP est une technique peu invasive qui démontre une relation avec le taux per-opératoire en opiacé et qui n'est pas influencée par la concentration de l'agent hypnotique, comme le Propofol. Elle est complémentaire des index EEG et semble très intéressante pour analyser l'efficacité d'une technique d'analgésie loco-régionale chez le patient inconscient. Le RDP est évidemment altéré chez les patients âgés, diabétiques et présentant des lésions oculaires. Une mesure continue n'est pas aujourd'hui envisageable par crainte de lésions cornéennes. Un pupillomètre calculant instantanément le RDP et incorporant un neuro-stimulateur est aujourd'hui commercialisé (www.idmed.fr).

VI. LA VARIABILITE DU RYTHME CARDIAQUE

La variabilité du rythme cardiaque est bien connue chez le sujet jeune en rythme sinusal. Cette variabilité correspond à un intervalle non fixe entre chaque complexe QRS. Elle diminue lors de la mort cérébrale, en présence d'un infarctus myocardique, d'une dysautonomie diabétique ou d'une souffrance fœtale. L'analyse spectrale par transformée de Fourier de la variabilité de l'intervalle entre chaque battement cardiaque est associée avec un pic dans les basses fréquences (de 0,04 à 0,15 Hz) qui correspond essentiellement à la modulation du tonus sympathique, par le baroréflexe. Le pic observé dans les hautes fréquences (de 0,15 à 0,40 Hz) correspond à la modulation du tonus parasympathique, principalement par la respiration. Parmi les nombreux stimuli qui influencent le rythme cardiaque au travers du nœud sinusal, l'arythmie sinusale respiratoire joue un rôle clé. Chaque cycle respiratoire s'accompagne d'une brusque diminution de tonus parasympathique entraînant une accélération transitoire du rythme cardiaque correspondant à une diminution de

l'intervalle RR. L'université de Lille a proposé un index de la balance noci-antinociception calculé sur une série d'intervalles R-R filtrée et normalisée. La surface des « motifs respiratoires » liés à chaque cycle respiratoire, ainsi que leur amplitude est alors affichée et mesurée (Figure 2). Un index est dérivé de la surface de l'intervalle RR variant autour de sa moyenne au cours de la ventilation par rapport à la surface totale (formule 2).

Formule 2 : $ANI = 100 * [(5,1 * AUC_{min_{nu}} + 1,2) / 12,8]$.

Cet index est appelé ANI pour « Analgésie Nociception Index ». L'ANI évalue essentiellement l'état du système nerveux para-sympathique. En l'absence de stimulus douloureux et de stress, seule l'arythmie sinusale respiratoire influence la série RR et la surface du motif respiratoire ainsi que l'index ANI sont élevés. La douleur, le stress, l'anxiété diminuent l'amplitude de la variabilité de l'intervalle RR par rapport à sa moyenne. La variabilité de la série RR devient alors chaotique et l'index ANI diminue. Le changement du rythme respiratoire ne modifie pas la surface.

Deux études de la même équipe lilloise ont montré l'intérêt potentiel de la mesure de cet index pour améliorer la titration des opiacés pendant une anesthésie AIVOC Propofol chez des patients ASA 1-2 bénéficiant de chirurgie digestive (28, 29). Ces 2 études montrent que l'index ANI est plus sensible que les paramètres hémodynamiques pour mesurer la réponse aux stimuli nociceptifs de la chirurgie lors d'une anesthésie intraveineuse au Propofol. Des études supplémentaires réalisées sur un plus large échantillon de patients sont encore nécessaires pour démontrer que l'utilisation de cet index ANI peut prévenir la réactivité hémodynamique à la chirurgie. Aujourd'hui, cet index a été incorporé dans un monitoring déjà commercialisé (www.metrodoloris.com). Plusieurs facteurs limitent l'interprétation de cet index ANI, tels les arythmies, les apnées, une fréquence respiratoire lente inférieure à 10 cycles/min, un volume courant variable, une respiration irrégulière chez un patient qui parle, rit ou tousse. De plus, le bistouri électrique est une cause fréquente d'artefacts souvent en début de la chirurgie, c'est à dire juste lors de la période de stimuli nociceptifs intenses et par conséquent d'adaptation de la dose ou concentration des opiacés. Enfin, des facteurs tels la greffe cardiaque, l'atropine, une amine vasoactive ou un bêta bloquant rendent la mesure de l'index ANI non interprétable.

VII. CONCLUSIONS

L'anesthésiste devient le médecin du SNA mais il ne dispose pas encore aujourd'hui du monitoring idéal qui détecte et mesure de manière instantanée la balance NAN. Les paramètres hémodynamiques et les signes cliniques comme la sueur, le larmolement restent des paramètres indispensables à observer mais ils témoignent le plus souvent d'une balance NAN inadéquate. Depuis 10 ans, de nouvelles approches du monitoring de la balance NAN sont devenues disponibles. Les nouveaux index comme le PRD, SPI, ANI semblent prometteurs mais ils peuvent être influencés par de nombreux artefacts. De nombreux travaux doivent encore être entrepris pour déterminer les seuils de ces index ainsi que leur sensibilité dans des conditions cliniques variées et dans des pathologies particulières. La combinaison de ces techniques de mesure de la réponse du SNA en réponse à un stimulus nociceptif chirurgical reste à évaluer. Dans le futur, il reste à démontrer si leur utilisation clinique pourra être associée non seulement à une réduction de la consommation per-opératoire du Remifentanyl mais aussi à une diminution de l'hyperalgésie post-opératoire et de la chronicisation de la douleur chirurgicale.

REFERENCES

- 1 **Ausems ME, Vuyk J, Hug CC Jr, Stanski DR.** Comparison of a computer-assisted infusion versus intermittent bolus administration of alfentanil as a supplement to nitrous oxide for lower abdominal surgery. *Anesthesiology*. 1988 Jun;68(6):851-61
- 2 **Gepts E, Shafer SL, Camu F, Stanski DR, Woestenborghs R, Van Peer A, Heykants JJ.** Linearity of pharmacokinetics and model estimation of sufentanil. *Anesthesiology*. 1995 Dec;83(6):1194-204

- 3 **Minto CF, Schnider TW, Egan TD, Youngs E, Lemmens HJ, Gambus PL, Billard V, Hoke JF, Moore KH, Hermann DJ, Muir KT, Mandema JW, Shafer SL.** Influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil. I. Model development. *Anesthesiology*. 1997 Jan;86(1):10-23
- 4 **Marsh B, White M, Morton N, Kenny GN.** Pharmacokinetic model driven infusion of propofol in children. *Br J Anaesth*. 1991 Jul;67(1):41-8
- 5 **Guignard B, Bossard AE, Coste C, Sessler DI, Lebrault C, Alfonsi P, Fletcher D, Chauvin M.** Acute opioid tolerance: intraoperative remifentanil increases postoperative pain and morphine requirement. *Anesthesiology*. 2000 Aug;93(2):409-17
- 6 **Ledowski T, Pascoe E, Ang B, Schmarbeck T, Clarke MW, Fuller C, Kapoor V.** Monitoring of intra-operative nociception: skin conductance and surgical stress index versus stress hormone plasma levels. *Anaesthesia*. 2010 Oct;65(10):1001-6.
- 7 **Luginbühl M, Bieniok C, Leibundgut D, Wymann R, Gentilini A, Schnider TW.** Closed-loop control of mean arterial blood pressure during surgery with alfentanil: clinical evaluation of a novel model-based predictive controller. *Anesthesiology*. 2006 Sep;105(3):462-70
- 8 **Vanluchene AL, Vereecke H, Thas O, Mortier EP, Shafer SL, Struys MM.** Spectral entropy as an electroencephalographic measure of anesthetic drug effect: a comparison with bispectral index and processed midlatency auditory evoked response. *Anesthesiology*. 2004 Jul;101(1):34-42
- 9 **Bouillon TW, Bruhn J, Radulescu L, Andresen C, Shafer TJ, Cohane C, Shafer SL.** Pharmacodynamic interaction between propofol and remifentanil regarding hypnosis, tolerance of laryngoscopy, bispectral index, and electroencephalographic approximate entropy. *Anesthesiology*. 2004 Jun;100(6):1353-72
- 10 **Liley DT, Sinclair NC, Lipping T, Heyse B, Vereecke HE, Struys MM.** Propofol and remifentanil differentially modulate frontal electroencephalographic activity. *Anesthesiology*. 2010 Aug;113(2):292-304
- 11 **Aho AJ, Yli-Hankala A, Lyytikäinen LP, Jäntti V.** Facial muscle activity, Response Entropy, and State Entropy indices during noxious stimuli in propofol-nitrous oxide or propofol-nitrous oxide-remifentanil anaesthesia without neuromuscular block. *Br J Anaesth*. 2009 Feb;102(2):227-33.
- 12 **Mathews DM, Cirullo PM, Struys MM, De Smet T, Malik RJ, Chang CL, Neuman GG.** Feasibility study for the administration of remifentanil based on the difference between response entropy and state entropy. *Br J Anaesth*. 2007 Jun;98(6):785-91
- 13 **Luginbühl M, Reichlin F, Sigurdsson GH, Zbinden AM, Petersen-Felix S.** Prediction of the haemodynamic response to tracheal intubation: comparison of laser-Doppler skin vasomotor reflex and pulse wave reflex. *Br J Anaesth*. 2002 Sep;89(3):389-97
- 14 **Huiku M, Uutela K, van Gils M, Korhonen I, Kymäläinen M, Meriläinen P, Paloheimo M, Rantanen M, Takala P, Viertiö-Oja H, Yli-Hankala A.** Assessment of surgical stress during general anaesthesia. *Br J Anaesth*. 2007 Apr;98(4):447-55.
- 15 **Struys MM, Vanpeteghem C, Huiku M, Uutela K, Blyvaert NB, Mortier EP.** Changes in a surgical stress index in response to standardized pain stimuli during propofol-remifentanil infusion. *Br J Anaesth*. 2007 Sep;99(3):359-67.
- 16 **Gruenewald M, Meybohm P, Ilies C, Höcker J, Hanss R, Scholz J, Bein B.** Influence of different remifentanil concentrations on the performance of the surgical stress index to detect a standardized painful stimulus during sevoflurane anaesthesia. *Br J Anaesth*. 2009 Oct;103(4):586-93.

- 17 **Chen X, Thee C, Gruenewald M, Wnent J, Illies C, Hoecker J, Hanss R, Steinfath M, Bein B.** Comparison of surgical stress index-guided analgesia with standard clinical practice during routine general anesthesia: a pilot study. *Anesthesiology*. 2010 May;112(5):1175-83
- 18 **Bonhomme V, Uutela K, Hans G, Maquoui I, Born JD, Brichant JF, Lamy M, Hans P.** Comparison of the Surgical Pleth Index™ with haemodynamic variables to assess nociception–anti-nociception balance during general anaesthesia. *Br J Anaesth*. 2011 Jan;106(1):101-11
- 19 **Hans P, Verscheure S, Uutela K, Hans G, Bonhomme V.** Effect of a fluid challenge on the Surgical Pleth Index during stable propofol-remifentanil anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2012 Jan 31
- 20 **Chapman CR, Oka S, Bradshaw DH, Jacobson RC, Donaldson GW.** Phasic pupil dilation response to noxious stimulation in normal volunteers: relationship to brain evoked potentials and pain report. *Psychophysiology*. 1999 Jan;36(1):44-52
- 21 **Larson MD, Sessler DI, Washington DE, Merrifield BR, Hynson JA, McGuire J.** Pupillary response to noxious stimulation during isoflurane and propofol anesthesia. *Anesth Analg*. 1993 May;76(5):1072-8.
- 22 **Larson MD, Kurz A, Sessler DI, Dechert M, Bjorksten AR, Tayefeh F.** Alfentanil blocks reflex pupillary dilation in response to noxious stimulation but does not diminish the light reflex. *Anesthesiology*. 1997 Oct;87(4):849-55.
- 23 **Larson MD.** The effect of antiemetics on pupillary reflex dilation during epidural/general anesthesia. *Anesth Analg*. 2003 Dec;97(6):1652-6.
- 24 **Barvais L, Engelman E, Eba JM, Coussaert E, Cantraine F, Kenny GN.** Effect site concentrations of remifentanil and pupil response to noxious stimulation. *Br J Anaesth*. 2003 Sep;91(3):347-52
- 25 **Constant I, Nghe MC, Boudet L, Berniere J, Schraye S, Seeman R, Murat I.** Reflex pupillary dilatation in response to skin incision and alfentanil in children anaesthetized with sevoflurane: a more sensitive measure of noxious stimulation than the commonly used variables. *Br J Anaesth*. 2006 May;96(5):614-9.
- 26 **Larson MD, Sessler DI, Ozaki M, McGuire J, Schroeder M.** Pupillary assessment of sensory block level during combined epidural/general anesthesia. *Anesthesiology*. 1993 Jul;79(1):42-8
- 27 **Huybrechts I, Barvais L, Ducart A, Engelman E, Schmartz D, Koch M.** Assessment of thoracic epidural analgesia during general anesthesia using pupillary reflex dilation: a preliminary study. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2006 Oct;20(5):664-7.
- 28 **Jeanne M, Clément C, De Jonckheere J, Logier R, Tavernier B.** Variations of the analgesia nociception index during general anaesthesia for laparoscopic abdominal surgery. *Journal of Clinical Monitoring* 2012, Mars, in press
- 29 **Jeanne M, Logier R, De Jonckheere J, Tavernier B.** Heart rate variability during total intravenous anesthesia: effects of nociception and analgesia. *Autonomic Neuroscience* 2009; 147: 91-96

Annexe

Figure 1 : Histogramme de la réponse de la dilatation pupillaire à un stimulus téτανique au cours du temps (20)

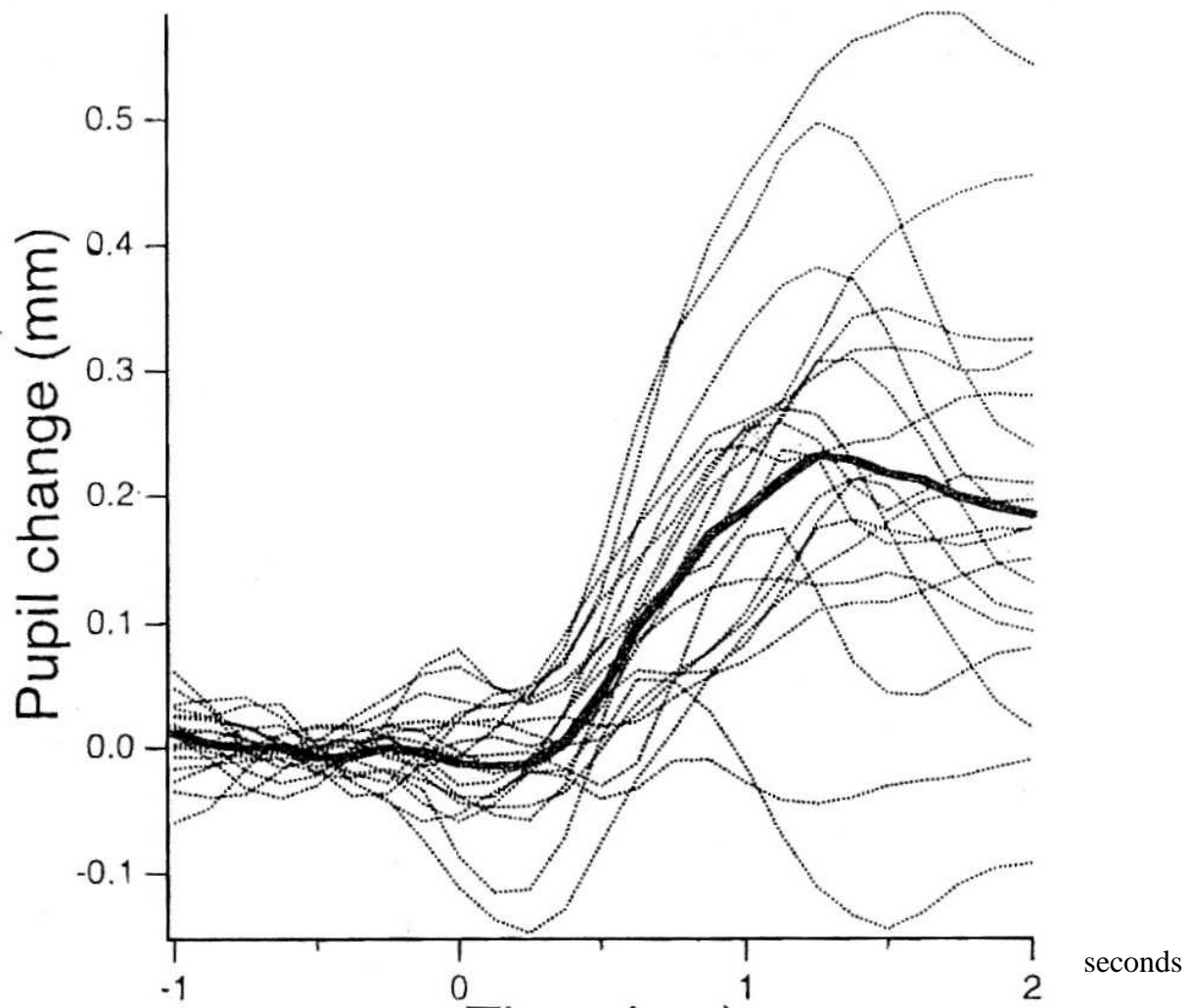


Figure 2 : Exemple de calcul de l'index ANI, basé sur le rapport de la surface des « motifs respiratoires » de la variabilité de l'intervalle RR par rapport à sa valeur moyenne, chez un patient anesthésié.

